

2) 532996

Neural precursor and stem cells

Patent number:	EP1529838	Cited documents:
Publication date:	2005-05-11	EP1354943
Inventor:	BOSIO ANDREAS DR (DE); CREMER HAROLD (FR); PENNARTZ SANDRA (DE)	XP00227572
Applicant:	MEMOREC BIOTEC GMBH (DE)	XP00222350
Classification:		XP00103392
- international:	C12N5/06; G01N33/53	XP00902890
- european:	C12N5/06B8P; G01N33/68V2	
Application number:	EP20030025506 20031106	
Priority number(s):	EP20030025506 20031106	

[Report a data error](#) [help](#)

Abstract of EP1529838

A cell population comprising at least 5% neural stem cells, the stem cells being characterized by an expression of ASCT2 or KIAA0152, is new. - Independent claims are also included for the following: - (1) a method for isolating the cell population cited above; - (2) a medicament comprising the above cell population; and - (3) a monoclonal antibody directed against ASCT2. - ACTIVITY - Neuroprotective; Nootropic; Antiparkinsonian; Cerebroprotective; Vasotropic; No biological data given. - MECHANISM OF ACTION - Cell Therapy.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 529 838 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
11.05.2005 Patentblatt 2005/19

(51) Int Cl.7: C12N 5/06, G01N 33/53

(21) Anmeldenummer: 03025506.1

(22) Anmeldetag: 06.11.2003

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK

- Cremer, Harold
13400 Marseille (FR)
- Pennartz, Sandra
50670 Köln (DE)

(71) Anmelder: Memorec Biotec GmbH
50829 Köln (DE)

(74) Vertreter: Schreiber, Christoph, Dr. et al
Patentanwälte von Kreisler Selting Werner,
Postfach 10 22 41
50462 Köln (DE)

(72) Erfinder:
• Boslo, Andreas, Dr.
50931 Köln (DE)

(54) Neurale Vorläufer- und Stammzellen

(57) Zellpopulation, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 5% der Zellen neurale Vorläuferzellen sind, die wenigstens einen der in Liste A oder Liste B aufgeführten Marker aufweisen.

EP 1 529 838 A1

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Zellpopulationen von neuralen Vorläuferzellen bzw. neuralen Stammzellen sowie Verfahren zur Isolierung entsprechender Zellen.

[0002] Der Ausgangspunkt für die Generierung der über tausend verschiedenen neuronalen und glialen Zelltypen des Nervensystems von Vertebraten sind multipotente, neurale Stammzellen des embryonalen Neuroepitheliums (Williams, B. P., Read, J. & Price, J. (1991): The generation of neurons and oligodendrocytes from a common precursor cell. *Neuron* 7(4), 685-93), (Davis, A. A. & Temple, S. (1994): A self-renewing multipotential stem cell in embryonic rat cerebral cortex. *Nature* 372(6503), 263-6), (Weiss, S., Dunne, C., Hewson, J., Wohl, C., Wheatley, M., Peterson, A. C. & Reynolds, B. A. (1996): Multipotent CNS stem cells are present in the adult mammalian spinal cord and ventricular neuroaxis. *J Neurosci* 16(23), 7599-609).

[0003] In den vergangenen Jahren wurde durch verschiedene Arbeitsgruppen gezeigt, dass solche sich selbst erneuernden, multipotenten Vorläuferzellen nicht nur während der Entwicklung, sondern auch im adulten Gehirn zu finden sind (Gage, F. H. (2000): Mammalian neural stem cells. *Science* 287(5457), 1433-8). Vor allem um die lateralen Ventrikel des Vorderhirns findet die Bildung von neuralen Vorläuferzellen lebenslang statt. Diese wandern hauptsächlich, wenn auch nicht exklusiv, in den Bulbus olfactorius, um dort in GABA-erge Interneurone zu differenzieren.

[0004] Über die genaue Lokalisation der multipotenten Stammzellen, die dieser sekundären Neurogenese zugrunde liegen, wird derzeit noch spekuliert: Johansson et al. beschrieben ependymale Zellen entlang des Lumen der adulten, ventrikulären Zone mit den Eigenschaften multipotenter Stammzellen (Johansson, C. B., Svensson, M., Wallstedt, L., Janson, A. M. & Frisen, J. (1999b): Neural stem cells in the adult human brain. *Exp Cell Res* 253(2), 733-6), während Doetsch et al. Astrocyten der subventrikulären Zone als multipotente Stammzellen identifizierten (Doetsch, F., Caille, I., Lim, D. A., Garcia-Verdugo, J. M. & Alvarez-Buylla, A. (1999): Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 97(6), 703-16). Eine absolut eindeutige Identifizierung dieser adulten Stammzellen *in vivo* ist jedoch bis heute, hauptsächlich mangels geeigneter Marker, nicht gelungen.

[0005] Neben ihrer Bedeutung im olfaktorischen System ist das therapeutische Potential der adulten Stammzellen von besonderem Interesse. Aufgrund ihrer Multipotenz weisen neurale Stammzellen bemerkenswerte Formbarkeit auf und könnten daher durch Zusatz von verschiedenen Faktoren zur Erzeugung verschiedener Neuronentypen eingesetzt werden. Die anschließende Transplantation der so entwickelten spezialisierten Zellen könnte zur Behandlung von neurologischen Krankheiten Alzheimer, Parkinson, Folgen von

Schädel-Hirn-Traumata und Schlaganfall beitragen. Voraussetzung dafür ist die Charakterisierung der verschiedenen, neuralen Differenzierungsstufen sowie die Identifizierung der Faktoren, die die Differenzierungsprogramme der Stammzellen steuern. Gegenüber den embryonalen Stammzellen haben die adulten den Vorteil, dass sie erstens keine abstoßende Immunreaktion auslösen würden, weil sie dem Körper des Patienten entstammen, folglich ihre Transplantation ohne Immunsuppression erfolgen könnte, und zweitens ihre Gewinnung ethisch unbedenklich ist.

[0006] Die Erforschung der Eigenschaften neuraler Stammzellen und embrionaler Stammzellen des Menschen ist aus ethischen Aspekten praktisch nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich. Daher wurden alle explorativen Arbeiten ausgehend von Mäusen und Mauszellen durchgeführt. Wie bereits beschrieben war die Isolierung von neuralen Stammzellen bisher nicht möglich, da dieser Zelltyp nicht eindeutig charakterisiert war und keine geeigneten Marker zur Identifizierung und Anreicherung zur Verfügung standen.

[0007] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher Verfahren zu entwickeln, die eine Isolation von neuralen Vorläuferzellen und neuralen Stammzellen erlauben und entsprechende Zellpopulation, enthaltend diese Zelle bereitzustellen.

[0008] Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst durch die Identifizierung von Markern, die entsprechende Zellen aufweisen.

[0009] Marker ist ein Gen, das mit Hilfe der Serial Analysis of Genexpression (SAGE) in entsprechenden Zellen gefunden wird.

[0010] Methodisch beruht SAGE auf der Isolierung von 14 bp großen DNA Fragmenten (Tags), die jeweils charakteristisch für eine mRNA-Spezies sind. Die Tags, repräsentativ für alle in der zu untersuchenden Zelle vorliegenden mRNA Moleküle, werden zu langen Polymeren verbunden, die im letzten Schritt der Methode sequenziert werden. Die Frequenz, mit der ein Tag sequenziert wird, ist direkt proportional zur Kopienzahl der mRNA-Moleküle im untersuchten Ausgangsmaterial (Velculescu, V. E., Zhang, L., Vogelstein, B. & Kinzler, K. W. (1995): Serial analysis of gene expression. *Science* 270(5235), 484-7). Durch die computerunterstützte Auswertung der Sequenzdaten entsteht ein digitales Expressionsprofil, das beliebig oft und ohne zusätzliche Laborarbeit mit Expressionsprofilen anderer Gewebe verglichen werden kann (Meta-Analyse).

[0011] Den so identifizierten Gene sind eindeutigen Nummern zugeordnet, die beispielsweise als SAGE-map von National Center for Biotechnology Information (NCBI) bereitgestellt werden (www.ncbi.nlm.nih.gov/SAGE).

[0012] Gegenstand der Erfindung sind zum einen Zellpopulationen, bei denen mindestens 5% der Zellen neurale Vorläuferzellen sind, die wenigstens einen der in Liste A oder Liste B aufgeführten Marker aufweisen.

[0013] Bevorzugt weisen entsprechende neurale Vor-

Vorläuferzellen wenigstens zwei, drei, vier oder fünf der in **Liste A oder B** aufgeführten Marker auf.

[0014] In bevorzugten Ausführungsformen weisen entsprechende neurale Vorläuferzellen keinen der in **Liste C** aufgeführten Marker auf.

[0015] Bevorzugt ist der Gehalt an neuralen Vorläuferzellen in der Zellpopulation hoch, d.h. mindestens 10%, bevorzugt mindestens 25%, noch mehr bevorzugt mehr als 50% und am meisten bevorzugt über 90%.

[0016] Entsprechende neurale Vorläuferzellen sind vorzugsweise aus Hirngewebe erhältlich.

[0017] In einer Ausführungsform handelt es sich dabei um eine murine Zellpopulation.

[0018] Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Isolierung einer entsprechenden Zellpopulation mit folgenden Schritten:

entweder

- Entnahme einer Probe aus dem Hirn
- Isolieren der neuralen Vorläuferzellen unter Verwendung der angegebenen Marker

oder

- Differenzierung von embryonalen Stammzellen zu neuralen Vorläuferzellen,
- Isolieren der neuralen Vorläuferzellen unter Verwendung der angegebenen Marker

oder

- Trans-Differenzierung von adulten, nicht neuralen Stammzellen zu neuralen Vorläuferzellen,
- Isolieren der neuralen Vorläuferzellen unter Verwendung der angegebenen Marker

oder

- Differenzierung von adulten, neuralen Stammzellen zu neuralen Vorläuferzellen,
- Isolieren der neuralen Vorläuferzellen unter Verwendung der angegebenen Marker

oder

- Differenzierung von immortalisierten Zellen zu neuralen Vorläuferzellen,
- Isolieren der neuralen Vorläuferzellen unter Verwendung der angegebenen Marker.

[0019] "Unter Verwendung der angegebenen Marker" bedeutet, dass die Zellen isoliert werden, die positiv für mindestens einen der Marker aus der **Liste A und B** sind, wobei mehrere positive Marker und die Abwesenheit von Markern der **Liste C** bevorzugt werden. Die Isolierung kann beispielsweise durch FACS Analyse erfol-

gen. Die durch die Verfahren erhältlichen Zellen sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

[0020] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung mindestens eines Markers ausgewählt aus der **Liste A oder Liste B** zu Identifizierung oder Isolierung von neuralen Vorläuferzellen.

[0021] Gegenstand ist weiterhin ein Antikörper gegen einen Marker aus der **Liste A, B oder C**, ein Diagnostikmittel enthaltend mindestens einen, bevorzugt zwei oder mehr Substanzen zur Erkennung der Marker der **Liste A, B oder C** sowie ein Arzneimittel enthaltend die erfindungsgemäße Zellpopulation.

[0022] Solche Arzneimittel könnten wie oben dargestellt zur Behandlung von neurologischen Krankheiten wie Alzheimer, Parkinson, Folgen von Schädelhirntrauma oder Schlaganfall eingesetzt werden.

[0023] Ein weiterer Gegenstand ist eine Zellpopulation, bei der mindestens 5% der Zellen neurale Stammzellen sind, die wenigstens einen der in **Liste D oder Liste E** aufgeführten Marker aufweisen.

[0024] Vorzugsweise weisen entsprechende neurale Stammzellen mindestens zwei, bevorzugt mindestens drei, mindestens vier und noch mehr bevorzugt mindestens fünf der in **Liste D oder Liste E** aufgeführten Marker auf.

[0025] In besonders bevorzugten Ausführungsformen weisen entsprechende neurale Stammzellen keinen der in **Liste A oder Liste C** aufgeführten Marker auf.

[0026] Der Gehalt an neuralen Stammzellen in der Zellpopulation ist möglichst hoch, bevorzugt mindestens 10%, mehr bevorzugt mindestens 25%, mindestens 50%, und am meisten bevorzugt mindestens 90%.

[0027] Entsprechende Zellpopulation sind aus Hirngewebe erhältlich. In einer Ausführungsform handelt es sich um eine murine Zellpopulation.

[0028] Gegenstand ist weiterhin ein Verfahren zur Isolierung der Zellpopulation. Dies ist erhältlich entweder durch

- Entnahme einer Probe aus dem Hirn
- Isolieren der neuralen Stammzellen unter Verwendung der angegebenen Marker

oder

- Differenzierung von embryonalen Stammzellen zu neuralen Stammzellen,
- Isolieren der neuralen Stammzellen unter Verwendung der angegebenen Marker

oder

- Trans-Differenzierung von adulten, nicht neuralen Stammzellen zu neuralen Stammzellen,
- Isolieren der neuralen Stammzellen unter Verwendung der angegebenen Marker

dung der angegebenen Marker

oder

- De-Differenzierung von adulten, neuralen Vorläuferzellen zu neuralen Stammzellen,
- Isolieren der neuralen Stammzellen unter Verwendung der angegebenen Marker

oder

- Differenzierung von immortalisierten Zellen zu neuralen Stammzellen,
- Isolieren der neuralen Stammzellen unter Verwendung der angegebenen Marker.

[0029] Die Isolierung erfolgt wie oben bei den neuralen Vorläuferzellen angegeben. Auch die auf diesem Wege erhältlichen neuralen Stammzellen sind Gegenstand der Erfindung.

[0030] Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Antikörper gegen einen Marker aus der Liste D, E, ein Diagnostikmittel enthaltend mindestens einen, bevorzugt zwei oder mehr Substanzen zur Erkennung der Marker der Liste D, E, A oder C sowie ein Arzneimittel enthaltend die erfundungsgemäße Zellpopulation.

[0031] Solche Arzneimitteln können wie dargestellt zur Behandlung von neuronalen Krankheiten wie Alzheimer, Parkinson, Folgen von Schädelhirntraumata oder Schlaganfall eingesetzt werden.

Beispiele

A. Isolierung von embryonalen Stammzellen

[0032] Murine embryonale Stammzellen proliferieren klonal *in vitro* und sind aus diesem Grunde in großer Menge und hochreiner Form isolierbar. Nach dem Stand der Technik werden diese in Anwesenheit von LIF auf primären embryonalen Fibroblasten gehalten und regelmäßig durch die Generierung von hochgradig keimbahnkompetenten chimären Mäusen auf ihre Qualität überprüft. Unter normalen Kulturbedingungen beträgt das Verhältnis ES-Zellen zu kontaminierenden Fibroblasten etwa 200:1. Um auch diese minoritäre Komponente zu eliminieren, wurden die ES-Zellen vor der RNA-Päparation für zwei Passagen (vier Tage) auf gelatinisierten Kulturplatten bei erhöhter LIF-Konzentration gehalten. Dies ermöglicht eine Reduktion der kontaminierenden Fibroblasten auf etwa 0,01% der Gesamtzahl.

B. Isolierung von neuronalen Vorläuferzellen aus dem adulten Mausgehirn.

[0033] In der subventrikulären Zone des adulten Vor-

derhirns von Vertebraten werden permanent große Mengen von neuralen Vorläuferzellen gebildet (wahrscheinlich < 50000 Zellen/ Tag). Diese Zellen benutzen einen präzise definierten Migrationsweg und eine spezielle Form der Translokation (*Chain migration*) um in den Bulbus olfactorius zu gelangen. Im Bulbus olfactorius angelangt differenzieren diese Vorläuferzellen normalerweise in inhibitorische (GABA-erge) Interneurone. Unter bestimmten experimentellen Bedingungen wurde ihre Differenzierung in Oligodendrozyten und Astrozyten gezeigt.

[0034] Neurale Vorläufer, die einen Differenzierungszustand zwischen einer neuralen Stammzelle und einem terminal differenzierten Neuron repräsentieren, exprimieren spezifisch eine Form des neuralen Zelladhäsionsmoleküls NCAM, die eine spezielle post-transkriptionale Modifikation aufweist. Diese Modifikation besteht aus der Glykosylierung des Proteins mit α-2,8 verknüpfter Polysialylsäure (PSA). Ein spezifischer Antikörper gegen dieses Glykoepitop (Chazal *et al.*, 2000) erlaubte die hocheffiziente Isolierung der Zielpopulation aus dissozierten Vorderhirngewebe durch FACS (*Fluorescence Activated Cell Sorting*).

C. Molekulargenetische Analyse

[0035] Embryonale Stammzellen und neuronale Vorläuferzellen wurden in einem genomweiten Screen mit der Methode SAGE (*Serial Analysis of Gene Expression*) analysiert.

[0036] Die Genexpressionsprofile der beiden Zell-Populationen wurden unter Anwendung bioinformatischer Verfahrensweisen mit Maus-Hirn-SAGE-Datenbanken verglichen, um molekulare Marker zu identifizieren, die charakteristisch für embryonale Stammzellen und neuronale Vorläuferzellen sind.

[0037] Mit Hilfe der Microarray Technologie wurde die Expression der Gene bestätigt.

[0038] Durch *in situ*-Hybridisierung in Maus-Hirn und an embryonalen Stammzellen wurde die zelluläre Lokalisation einiger der identifizierten Gene bestimmt. Diese Ergebnisse belegen, dass spezifische Markergene identifiziert werden konnten.

Liste A: Positivmarker neurale Vorläuferzellen (1.) und Negativmarker 2 neurale Stammzellen;

ES-Zellen -; PSA-NCAM +; Adult brain -

[0039]

Mm.8884	nuclear factor of kappa light chain gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha
Mm.8180	lymphocyte antigen 6 complex, locus A
Mm.6238	SRY-box containing gene 11
Mm.517	(Manual) Manic fringe protein, putative secreted glycosyltransferase, notch modulator

Mm.4919	DNA segment, human D4S114		Liste B: Positivmarker neurale Vorläuferzellen (2.);
Mm.4727	seizure related gene 6		ES-Zellen -/+; PSA-NCAM +; Adult brain -
Mm.45769	ESTs		
Mm.44490	RIKEN cDNA 6330415M09 gene		
Mm.42948	peroxiredoxin 2	5	[0040]
Mm.4022	RIKEN cDNA 1110033C18 gene		
Mm.3940	lethal giant larvae homolog		Mm.911 high mobility group nucleosomal binding domain 2
Mm.37835	ribosomal protein L7		Mm.89136 H3 histone, family 3A
Mm.3779	RIKEN cDNA 2300006C11 gene		Mm.741 fatty acid binding protein 5, epidermal
Mm.340	high mobility group box 3	10	Mm.7286 C-terminal binding protein 1
Mm.32902	ESTs, Weakly similar to S26689 hypothetical protein hc1 - mouse		Mm.7141 proliferating cell nuclear antigen
Mm.3268	ubiquitin-conjugating enzyme E2I		Mm.6840 RIKEN cDNA 5730507C05 gene
Mm.31436	myeloid ecotropic viral integration site-related gene 1	15	Mm.6787 splicing factor, arginine/serine-rich 3 (SRp20)
Mm.297	actin, beta, cytoplasmic		Mm.6417 CD24a antigen
Mm.29558	expressed sequence AI426163		Mm.6343 nucleophosmin 1
Mm.29014	T-cell lymphoma invasion and metastasis 2		Mm.482 Jun oncogene
Mm.28842	chloride channel 3	20	Mm.43871 expressed sequence AW046487
Mm.28824	Mus musculus, clone IMAGE:4504748, mRNA		Mm.43213 RIKEN cDNA 9030402K04 gene
Mm.28275	RNA binding motif protein, X chromosome		Mm.42767 ribosomal protein S17
Mm.28149	RIKEN cDNA 3110003A17 gene	25	Mm.4269 transcription factor 4
Mm.28148	chromobox homolog 3 (Drosophila HP1 gamma)		Mm.40715 RIKEN cDNA 1110038H03 gene
Mm.27816	hexosaminidase B		Mm.40715 RIKEN cDNA 1110038H03 gene
Mm.2769	MARCKS-like protein		Mm.4025 laminin receptor 1 (67kD, ribosomal protein SA)
Mm.22171	calponin 3, acidic	30	Mm.372 nuclear factor I/B
Mm.220923	RIKEN cDNA 6530406007 gene		Mm.3487 ribosomal protein S26
Mm.21740	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H1		Mm.4269 ribosomal protein L30
Mm.206085	expressed sequence AI854782		Mm.3381 ribosomal protein S8
Mm.205996	EST AA087124	35	Mm.31051 RIKEN cDNA 2610003J05 gene
Mm.200858	RIKEN cDNA 2410129E14 gene		Mm.30120 ribosomal protein S27-like
Mm.199500	expressed sequence AI844617		Mm.30011 ribosomal protein S23
Mm.195901	ribosomal protein L35a		Mm.29911 RIKEN cDNA 3200001M24 gene
Mm.194965	EST		Mm.2966 isocitrate dehydrogenase 2 (NADP+), mitochondrial
Mm.19101	DEAD (aspartate-glutamate-alanine-aspartate) box polypeptide 5	40	Mm.2958 superior cervical ganglia, neural specific
Mm.19016	drebrin 1		Mm.28985 10
Mm.18789	SRY-box containing gene 4		Mm.28869 expressed sequence AI843786
Mm.186740	ESTs		Mm.27927 ribosomal protein L27
Mm.18516	H3 histone, family 3B	45	Mm.27669 ESTs
Mm.181959	early growth response 1		Mm.2756. heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1
Mm.181847	prefoldin 5		Mm.2756. small nuclear ribonucleoprotein E
Mm.16421	high mobility group box 1		Mm.27141 high mobility group nucleosomal binding domain 1
Mm.15534	interleukin 1 alpha		Mm.2591 Rac GTPase-activating protein 1
Mm.13725	Paneth cell enhanced expression	50	Mm.24083 RNA binding motif protein 3
Mm.12871	doublecortin		Mm.219668 Mus musculus, Similar to TAR DNA binding protein, clone MGC: 19284
Mm.127662	ESTs		Mm.21841 IMAGE:4016437, mRNA, complete cds
Mm.12412	Mus musculus, Similar to RIKEN cDNA 2810407E23 gene, clone IMAGE: 4489006, mRNA, partial cds	55	Mm.218240 RIKEN cDNA 2610209F03 gene
			Mm.218240 splicing factor, arginine/serine-rich 2 (SC-35)
			Mm.21740 Mus musculus, clone IMAGE:5342828, mRNA, partial cds
			Mm.21740 heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H1

Mm.213020	(Manual) 60S ribosomal protein L32 (RPL32)	Mm.6660	small inducible cytokine A27
Mm.2115	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U	Mm.6586	Mus musculus, clone MGC:6299 IMAGE: 2654341, mRNA, complete cds
Mm.196611	synapsin I	5 Mm.6565	FK506 binding protein 8 (38 kDa)
Mm.19187	prothymosin alpha	Mm.65337	Mus musculus, clone MGC:28924 IMAGE:3481738, mRNA, complete cds
Mm.18789	SRY-box containing gene 4	Mm.648	prion protein
Mm.186499	ESTs, Weakly similar to immunoglobulin superfamily containing leucinerich repeat	10 Mm.638	ESTs
Mm.18516	H3 histone, family 3B	Mm.544	phosphoprotein enriched in astrocytes 15
Mm.180873	RIKEN cDNA 2510019J09 gene	Mm.5264	ESTs, Highly similar to FEZ1_RAT FASCICULATION AND ELONGATION PROTEIN ZETA 1 (ZYG11)
Mm.1775	hematological and neurological expressed sequence 1	Mm.5259	(Manual assignment) probably myelin-associated oligodendrocyte basic protein MOBP
Mm.1703	tubulin, beta 5	15 Mm.5249	copine 6
Mm.16775	ribosomal protein S24	Mm.52	RIKEN cDNA 1810033A19 gene
Mm.16767	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1	Mm.5195	complexin 1
Mm.16596	B-cell translocation gene 1, anti-proliferative	20 Mm.5153	neurotensin receptor 2
Mm.148973	RIKEN cDNA 3010025E17 gene	Mm.5023	Purkinje cell protein 4
Mm.142872	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K	Mm.4923	ESTs
Mm.142729	thymosin, beta 4, X chromosome	Mm.4921	glutamate receptor, ionotropic, AMPA2 (alpha 2)
Mm.140380	ribosomal protein L23	25 Mm.4920	glutamate receptor, ionotropic, AMPA1 (alpha 1)
Mm.140	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 14B	Mm.4870	synaptosomal-associated protein, 91 kDa
Mm. 12858	eukaryotic translation initiation factor 4A1	Mm.4857	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, beta
Liste C: Negativmarker 1 neurale Stammzellen und Negativmarker neurale Vorläuferzellen;		30 Mm.4762	kinesin heavy chain member 1A
ES-Zellen -; PSA-NCAM -; Adult brain +		Mm.4705	(Manual) probably in far 3'-UTR of complexin-2 cDNA
[0041]		Mm.46764	RIKEN cDNA 4833409J18 gene
Mm.98	proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type 6	Mm.4657	amyloid beta (A4) precursor protein-binding, family A, member 2
Mm.9745	lactate dehydrogenase 2, B chain	35 Mm.4651	kinesin-associated protein 3
Mm.970	creatine kinase, mitochondrial 1, ubiquitous	Mm.45951	RIKEN cDNA 1200016B17 gene
Mm.891	kinesin family member C2	Mm.4550	ATPase, Na+/K+ transporting, beta 1 polypeptide
Mm.88833	Mus musculus strain ILS K-Cl cotransporter (Slc12a5) mRNA, complete cds	40 Mm.4550	ATPase, Na+/K+ transporting, beta 1 polypeptide
Mm.87027	BM88 antigen	Mm.4537	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 beta subcomplex, 9
Mm.8688	RIKEN cDNA 0610011B04 gene	Mm.44355	RIKEN cDNA 6430514L14 gene
Mm.86654	microtubule-associated protein 6	45 Mm.4435	synaptosomal-associated protein, 25 kDa
Mm.848	testis expressed gene 261	Mm.44244	open reading frame 12
Mm.806	CD 81 antigen	Mm.44107	ESTs
Mm.80123	ESTs, Weakly similar to simple repeat sequence-containing transcript	50 Mm.44101	Mus musculus, ATPase, Na+K+ transporting, alpha 3 subunit, clone MGC: 27631 IMAGE:4506376, mRNA, complete cds
Mm.7729	aldolase 3, C isoform	Mm.4383	myc box dependent interacting protein 1
Mm.7420	tubulin, beta 4	Mm.43786	cytochrome c oxidase, subunit VIIc
Mm.7363	beta-spectrin 3	55 Mm.43749	RIKEN cDNA 3100001N19 gene
Mm.726	basigin	Mm.43721	small nuclear ribonucleoprotein N
Mm.7089	necdin	Mm.43587	hippocalcin
Mm.667	glutathione S-transferase, mu 5	Mm.43415	cytochrome c oxidase, subunit VI a, po-

	11	EP 1 529 838 A1	12
Mm.4339	lypeptide 1 faminin, alpha 5	Mm.3974	ubiquitin specific protease 4 (proto-oncogene)
Mm.43330	RIKEN cDNA 0610025G13 gene	Mm.39548	expressed sequence AI839779
Mm.43278	olfactomedin 1	Mm.3951	thymus cell antigen 1, theta
Mm.43278	olfactomedin 1	5 Mm.3915	myelin-associated oligodendrocytic basic protein
Mm.4296	synovial sarcoma translocation, Chromosome 18	Mm.39040	myelin and lymphocyte protein, T-cell differentiation protein
Mm.42949	RIKEN cDNA 1110012005 gene	Mm.38994	RIKEN cDNA 2600001N01 gene
Mm.42948	peroxiredoxin 2	10 Mm.38993	calsyntenin 1
Mm.42829	selenoprotein W, muscle 1	Mm.38551	calcium binding protein 1
Mm.4266	integral membrane protein 2B	Mm.38469	amyloid beta (A4) precursor protein-binding, family B, member 1
Mm.4266	integral membrane protein 2B	Mm.38438	RIKEN cDNA 1200009K17 gene
Mm.4263	cystatin C	15 Mm.38421	(Manual assignment) ATPase, Na+K+ transporting, alpha polypeptide
Mm.425	histidine triad nucleotide binding protein	Mm.38421	(Manual assignment) ATPase, Na+K+ transporting, alpha polypeptide
Mm.42255	ATPase, Ca++ transporting, cardiac muscle, slow twitch 2	Mm.38421	flotillin 2
Mm.41926	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex, 4	Mm.38421	sialyltransferase 9 (CMP-NeuAc:lactosylceramide alpha-2,3-sialyltransferase)
Mm.41925	RIKEN cDNA 1810034B16 gene	Mm.3840	ESTs, Moderately similar to NX1A_MOUSE_2
Mm.41918	RIKEN cDNA 1110063G11 gene	20 Mm.38248	ESTs, Moderately similar to NX1A_MOUSE_2
Mm.41911	cytochrome P450, 46 (cholesterol 24-hydroxylase)	Mm.38036	ESTs, Weakly similar to CA11 RAT COLLAGEN ALPHA 1(I) CHAIN
Mm.41893	RIKEN cDNA 6330408G06 gene	Mm.38036	transferrin
Mm.41791	glycoprotein m6b	Mm.38036	DNA segment, Chr 11, Brigham & Women's Genetics 0517 expressed
Mm.41752	expressed sequence AI847934	25 Mm.37462	guanylate kinase 1
Mm.41735	RIKEN cDNA 2300004C15 gene	Mm.37214	RIKEN cDNA 2510006D16 gene
Mm.41719	RIKEN cDNA 2610507A21 gene	Mm.36275	calciun channel, voltage-dependent, beta 3 subunit
Mm.41711	Mus musculus, clone IMAGE:3499845, mRNA, partial cds	Mm.36275	secreted acidic cysteine rich glycoprotein
Mm.41694	ESTs	30 Mm.3624	Ly6/neurotoxin 1
Mm.41692	ESTs, Weakly similar to F59F4.2.p	Mm.35837	ATPase, H+ transporting, lysosomal 21kDa, V0 subunit B
Mm.41642	regulator of G-protein signaling 4	Mm.35837	actin related protein 2/3 complex, subunit 1A (41 kDa)
Mm.41630	RIKEN cDNA 0710001E10 gene	Mm.3544	calmodulin 1
Mm.41604	ESTs, Weakly similar to VAV3_MOUSE VAV-3 PROTEIN	35 Mm.35439	prosaposin
Mm.41603	expressed sequence AI891706	Mm.35270	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, zeta polypeptide
Mm.41603	expressed sequence AI891706	Mm.3479	ESTs
Mm.41602	RIKEN cDNA 3110050O07 gene	40 Mm.34695	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, eta polypeptide
Mm.41602	RIKEN cDNA 3110050O07 gene	Mm.34246	glutamate receptor, ionotropic, NMDA1 (zeta 1)
Mm.4137	chromogranin A	Mm.3363	ribosomal protein L26
Mm.41354	ESTs	45 Mm.3360	gamma-aminobutyric acid (GABA-B) receptor, 1
Mm.41277	RIKEN cDNA 1110020M21 gene	Mm.33117	carboxypeptidase E
Mm.41248	ESTs	Mm.3308	cornichon-like (Drosophila)
Mm.41190	RIKEN cDNA 1700112L09 gene	Mm.3292	RIKEN cDNA 2310015K15 gene
Mm.40863	expressed sequence AW049870	50 Mm.3229	
Mm.40738	RIKEN cDNA 2900072M03 gene	Mm.32191	
Mm.40621	ESTs, Moderately similar to Y552_HUMAN HYPOTHETICAL PROTEIN KIAA0552	Mm.31395	
Mm.40472	expressed sequence AI835002	Mm.3123	
Mm.40443	RIKEN cDNA 4930488B01 gene	Mm.31025	
Mm.40124	phosphodiesterase 10A		
Mm.40059	ESTs, Weakly similar to SP62 MOUSE SPLICEOSOME ASSOCIATED PROTEIN 62		
Mm.39857	RIKEN cDNA 2900074L19 gene		
Mm.39803	expressed sequence AI841080		
Mm.39752	RIKEN cDNA 2900041A09 gene		

13

EP 1 529 838 A1

14

Mm.30412	RIKEN cDNA 5430400P17 gene	Mm.29230	RIKEN cDNA 1500017E18 gene
Mm.30355	(Manual) KIF5A Neuronal Kinesin heavy chain	Mm.29227	RIKEN cDNA 2300002D11 gene
Mm.30266	hemoglobin, beta adult major chain	Mm.29205	bruno-like 4, RNA binding protein (Drosophila)
Mm.30266	hemoglobin, beta adult major chain	5 Mm.29205	bruno-like 4, RNA binding protein (Drosophila)
Mm.30206	ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal 34kD, V1 subunit D	Mm.2918	megakaryocyte-associated tyrosine kinase
Mm.30156	protease, serine, 11 (Igf binding)	Mm.29141	RIKEN cDNA 0710008N11 gene
Mm.30155	ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal 16kD, V0 subunit C	10 Mm.29124	phosphatidic acid phosphatase type 2B
Mm.30150	RIKEN cDNA 1010001M12 gene	Mm.29075	(Manual) Reticulon 1 protein, major internal tag
Mm.30126	membrane interacting protein of RGS16	Mm.29027	SPARC-like 1 (mast9, hevin)
Mm.30085	aldo-keto reductase family 1, member A4 (aldehyde reductase)	Mm.29027	SPARC-like 1 (mast9, hevin)
Mm.30072	cytochrome c oxidase subunit VIIa polypeptide 2-like	15 Mm.2902	protein tyrosine phosphatase, receptor-type, N
Mm.30059	myristoylated alanine rich protein kinase C substrate	Mm.28955	RIKEN cDNA 4930570C03 gene
Mm.29976	septin 5	Mm.28650	RAB6, member RAS oncogene family
Mm.29965	RIKEN cDNA 2410104119 gene	20 Mm.28643	RAB6, member RAS oncogene family
Mm.29947	serine/threonine kinase 11	Mm.28561	vesicle-associated membrane protein 2
Mm.29939	RIKEN cDNA 1010001N11 gene	Mm.28518	protein kinase C, zeta
Mm.29937	(Manual assignment) polymorphism of Mm.29937 ESTs, Weakly similar to predicted using Genefinder	Mm.28357	type I transmembrane protein Fn14
Mm.29921	RAS protein-specific guanine nucleotide-releasing factor 1	25 Mm.2815	microtubule-associated protein 1 light chain 3
Mm.2992	(Manual assignment) MBP myelin basic protein	Mm.28107	RIKEN cDNA 1110021H02 gene
Mm.29870	integral membrane protein 3	30 Mm.28058	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2
Mm.29867	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex 2	Mm.27886	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 beta subcomplex 5
Mm.29857	(Manual) Neurogranin	Mm.27608	RIKEN cDNA 2410011G03 gene
Mm.29852	Mus musculus, clone IMAGE:5102170, mRNA, partial cds	35	Mus musculus, Similar to chromosome 9 open reading frame 16, clone MGC: 19388 IMAGE:2812475, mRNA, complete cds
Mm.29846	Mus musculus, Similar to NDRG family, member 4, clone MGC:7067 IMAGE: 3156802, mRNA, complete cds	Mm.2755	calbindin 2
Mm.29842	NADH dehydrogenase flavoprotein 1	Mm.27499	RIKEN cDNA 2010004E11 gene
Mm.29823	microsomal glutathione S-transferase 3	Mm.27407	RecQ protein-like
Mm.29807	ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1	40 Mm.27256	discs, large homolog 4 (Drosophila)
Mm.29807	ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1	Mm.2720	mitogen activated protein kinase 8 interacting protein
Mm.29771	ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal 70kD, V1 subunit A, isoform 1	Mm.27114	RIKEN cDNA 0610043B10 gene
Mm.29717	3-monoxygenase/tryptophan 5-monoxygenase activation protein, gamma polypeptide	Mm.27087	RIKEN cDNA 2010012C24 gene
Mm.29711	adrenergic receptor kinase, beta 1	Mm.27005	visinin-like 1
Mm.297	actin, beta, cytoplasmic	45 Mm.26633	PH domain containing protein in retina 1
Mm.29633	RIKEN cDNA 1810008021 gene	Mm.26633	PH domain containing protein in retina 1
Mm.29600	Mus musculus, clone IMAGE:3964267, mRNA	Mm.26550	phosphofructokinase, muscle
Mm.2948	H2-K region expressed gene 2	Mm.2645	eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 2
Mm.29477	SCAN domain-containing 1	50 Mm.2635	pyruvate kinase 3
Mm.29415	RIKEN cDNA 1810011001 gene	Mm.2619	cholecystokinin
Mm.29362	expressed sequence AI414999	Mm.25849	RIKEN cDNA 2010003014 gene
Mm.29344	tumor differentially expressed 1, like	Mm.25738	RIKEN cDNA 2900002P20 gene
Mm.29330	expressed sequence AI853543	Mm.25228	ring finger protein 11
		55 Mm.25203	NCK-associated protein 1
		Mm.2496	internexin neuronal intermediate filament protein, alpha
		Mm.24482	RIKEN cDNA 5730460C18 gene

	15	EP 1 529 838 A1	16
Mm.2446	synaptotagmin 4		pha o
Mm.24376	Mus musculus mRNA for calsyntenin-3 (Cs3 gene)	Mm.20964	guanine nucleotide binding protein, al-
Mm.2411	Ras-GTPase-activating protein (GAP <120>) SH3-domain binding protein 2	Mm.2082	pha o apolipoprotein D
Mm.24092	N-ethylmaleimide sensitive fusion protein	5 Mm.206218	Mus musculus, Similar to hypothetical protein FLJ22237, clone MGC:27683 IMAGE:4913322, mRNA, complete cds
Mm.24092	N-ethylmaleimide sensitive fusion protein	Mm.2060	RIKEN cDNA 2900010105 gene
Mm.2400	glutathione peroxidase 4	10 Mm.20472	vertebrate homolog of C. elegans Lin-7 type 2
Mm.2397	synaptophysin	Mm.203939	expressed sequence AI256814
Mm.23826	phosphotyrosyl phosphatase activator	Mm.203924	expressed sequence AW259572
Mm.2381	amyloid beta (A4) precursor-like protein 1	Mm.203921	expressed sequence AI850305
Mm.2338	glutamine synthetase	15 Mm.202696	expressed sequence AA409221
Mm.2338	glutamine synthetase	Mm.201729	expressed sequence AI426007
Mm.2326	macrophage migration inhibitory factor	Mm.2011	glutathione S-transferase, mu 1
Mm.2319	Scgn10 like-protein	Mm.200858	RIKEN cDNA 2410129E14 gene
Mm.23023	RIKEN cDNA 1500009C09 gene	Mm.200843	synuclein, beta
Mm.23002	RIKEN cDNA 5330410G16 gene	20 Mm.200817	expressed sequence AW124717
Mm.22699	selenoprotein P, plasma, 1	Mm.200817	expressed sequence AW124717
Mm.22637	RIKEN cDNA 0910001L24 gene	Mm.200806	(Manual) no clear assignment, probably non-coding (but spliced) RNA gene
Mm.22597	RIKEN cDNA 2310042E05 gene		expressed sequence AI115024
Mm.22473	Rab acceptor 1 (prenylated)	Mm.200511	expressed sequence AI850290
Mm.22149	succinate dehydrogenase complex, subunit A, flavoprotein (Fp)	25 Mm.199903	expressed sequence AI838505
Mm.2214	septin 4	Mm.199652	expressed sequence AI851970
Mm.220966	reticulon 4	Mm.198588	RIKEN cDNA 0610033L03 gene
Mm.220898	calmodulin 3	Mm.19834	brain acyl-CoA hydrolase
Mm.220885	neurochondrin	30 Mm.197523	eukaryotic translation elongation factor
Mm.2206	NADH dehydrogenase (ubiquinone) flavoprotein 2	Mm.196614	1 alpha 1
Mm.219776	RIKEN cDNA 1110001E17 gene	Mm.196611	synapsin I
Mm.218848	RIKEN cDNA 3010002G01 gene	Mm.196607	eukaryotic translation initiation factor 5A
Mm.218764	guanine nucleotide binding protein 13, gamma	35 Mm.196605	hexokinase 1
Mm.218611	receptor (calcitonin) activity modifying protein 2	Mm.196578	mitochondrial carrier homolog 1
Mm.21743	malate dehydrogenase, mitochondrial	Mm.196344	lusterin
Mm.216438	Mus musculus, clone IMAGE:5068657, mRNA, partial cds	40 Mm.195869	RIKEN cDNA 4922501H04 gene
Mm.216240	Mus musculus, clone IMAGE:3594799, mRNA	Mm.1956	ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal 31kDa, V1 subunit E
Mm.21485	RIKEN cDNA 2610102M01 gene	Mm.19370	neurofilament, light polypeptide
Mm.214549	Mus musculus, Similar to vesicle-associated calmodulin-binding protein, clone MGC:28873 IMAGE:4527857, mRNA, complete cds	45 Mm.193539	ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F1F0 complex, subunit e
Mm.2133	centaurin, gamma 3	Mm.192991	H1 histone family, member 2
Mm.212672	S100 protein, beta polypeptide, neural	Mm.19133	Mus musculus, Similar to metallocine 1, clone MGC:27821 IMAGE:3483861, mRNA, complete cds
Mm.212516	RIKEN cDNA 2900002L20 gene		amyloid beta (A4) precursor-like protein 2
Mm.21251	deleted in polyposis 1	Mm.19047	expressed sequence AI425998
Mm.21162	genes associated with retinoid-IFN-induced mortality 19	50 Mm.182912	growth hormone inducible transmembrane protein
Mm.2108	transthyretin	Mm.18218	ganglioside-induced differentiation-associated-protein 1
Mm.21071	ADP-ribosylation-like 2	55 Mm.181894	RIKEN cDNA 2900092E17 gene
Mm.21069	RIKEN cDNA 0610007A03 gene	Mm.181721	RIKEN cDNA 2610041P16 gene
Mm.20964	guanine nucleotide binding protein, al-	Mm.180182	cytochrome c oxidase, subunit Vb
		Mm.1776	ferritin heavy chain
		Mm.177272	brain protein 17

17

EP 1 529 838 A1

18

Mm.177117	Mus musculus, clone MGCG:31632 IMAGE:4511454, mRNA, complete cds	Mm.115124	brain protein 14 expressed sequence AW060990
Mm.176927	RIKEN cDNA 2610301115 gene	Mm.114810	Mus musculus calmodulin III (Calm3) mRNA, 3' untranslated region
Mm.17484	synuclein, alpha	Mm.1147	ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal 56/58kD, V1 subunit B, isoform 2
Mm.16831	creatine kinase, brain	5 Mm.10727	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 10
Mm.16769	RIKEN cDNA 5031406P05 gene	Mm.103709	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 10
Mm.16767	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1	Mm.103605	secretory carrier membrane protein 5 expressed sequence R74975
Mm.16763	aldolase 1, A isoform	Mm.102278	(Manual assignment) BNPI, VGLUT-1, mouse homolog of putative vesicular
Mm.16228	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; adenine nucleotide translocator), member 4	10 Mm.102244	glutamate transporter, Na ⁺ /Phosphate cotransporter
Mm.16080	dynamin	Mm.101476	calneuron 1
Mm.158871	RIKEN cDNA 2410003L22 gene	Mm.100980	prostaglandin D2 synthase (21 kDa, brain)
Mm.157929	ESTs, Weakly similar to PBAS MOUSE PROBASIN PRECURSOR	15 Mm.1008	(Manual) Prostaglandin H2 D-Isomerase (PGD2 SYNTHASE) (PGDS2) (PGDS) member of lipocalin family
Mm.157859	ESTs	Mm.1008	
Mm.157648	RIKEN cDNA 5730403B10 gene	Mm.1008	
Mm.15711	cyclic nucleotide phosphodiesterase 1	20 Mm.1008	
Mm.156959	beta-spectrin 4	Mm.1008	
Mm.15571	amyloid beta (A4) precursor protein		
Mm.15512	potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, beta member 2		
Mm.154651	purine rich element binding protein B		Liste D: Positivmarker neurale Stammzellen (1.);
Mm.153758	RIKEN cDNA 0610040H15 gene	25	ES-Zellen +; PSA-NCAM - ; Adult brain -
Mm.15125	stromal cell derived factor receptor 1		
Mm.14798	ribosomal protein S13		[0042]
Mm.142511	expressed sequence AI173355		
Mm.142187	RIKEN cDNA 2610009E16 gene		
Mm.142140	neurofilament, medium polypeptide	30 Mm.9703	(Manual) copper transport protein/chaperone ATOX1
Mm.140761	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 5	Mm.930	cathepsin L
Mm.139797	expressed sequence AI848587	Mm.90787	nerve growth factor receptor (TNFRSF16) associated protein 1
Mm.139239	RIKEN cDNA 2900016C05 gene	35 Mm.90587	enolase 1, alpha non-neuron
Mm.139239	RIKEN cDNA 2900016C05 gene	Mm.90115	lysophospholipase 1
Mm.139239	RIKEN cDNA 2900016C05 gene	Mm.90003	gap junction membrane channel protein in beta 3
Mm.138866	apolipoprotein E	Mm.88302	EST, Weakly similar to S14234 hypothetical protein - mouse
Mm.13859	ribosomal protein L41	Mm.88212	tubulin, alpha 6
Mm.1383	Rho GDP dissociation inhibitor (GDI) gamma	40 Mm.87581	(Manual) fibronectin 1, internal tag (major tag probably AAAAAAAAAAA)
Mm.135621	expressed sequence AI848120	Mm.87293	WD repeat domain 12
Mm.13445	3-oxoacid CoA transferase	45 Mm.87216	Rab geranylgeranyl transferase, a sub-unit
Mm.1339	chromogranin B	Mm.8155	TG interacting factor
Mm.131127	RIKEN cDNA 6230410L23 gene	Mm.78861	nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1
Mm.12958	kinesin light chain 2	50 Mm.76780	ESTs
Mm.12860	G protein-coupled receptor 37-like 1	Mm.7417	cyclin D3
Mm.1268	proteolipid protein (myelin)	Mm.7387	RNA polymerase 1-4 (194 kDa subunit)
Mm.1268	(Manual assignment) PLP Myelin Proteolipid Protein, uh05d10.r1 Soares	Mm.7381	hypoxia induced gene 1
	mouse hypothalamus NMHy Mus musculus cDNA clone 1617043 5' similar to gb:M54927 MYELIN PROTEOLIPID PROTEIN	Mm.725	ribosomal protein L7a
Mm.12468	glioblastoma amplified sequence	55 Mm.71046	ESTs
Mm.124592	expressed sequence AW214631	Mm.70127	ribosomal protein L12
Mm.1239	glial fibrillary acidic protein	Mm.69647	pancreas specific transcription factor, 1a
Mm.1222	brain abundant, membrane attached signal protein 2		

19

EP 1 529 838 A1

20

Mm.69049	cDNA sequence AF155546		IMAGE:3992883, mRNA, complete cds
Mm.6700	eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1	Mm.3845	Mus musculus, eukaryotic translation termination factor 1, clone MGC:18745
Mm.66	ribosomal protein S4, X-linked		IMAGE:3992883, mRNA, complete cds
Mm.6579	centromere autoantigen A	5 Mm.38151	adenylosuccinate lyase
Mm.6534	calpain, small subunit 1	Mm.38057	ESTs
Mm.6343	nucleophosmin 1	Mm.3776	Mus musculus, clone MGC:37810
Mm.584	annexin A2		IMAGE:5098241, mRNA, complete cds
Mm.57223	helicase, lymphoid specific	Mm.3752	RAN binding protein 1
Mm.57153	sterol O-acyltransferase 2	10 Mm.36241	B-cell receptor-associated protein 37
Mm.5624	DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box polypeptide 16	Mm.360	cytochrome c oxidase, subunit Va
Mm.548	cytochrome c oxidase, subunit Vlc	Mm.3572	RIKEN cDNA 1110033J19 gene
Mm.5305	(Manual) GNB2L1, RACK1, Receptor of activated C kinase, WD40-repeat protein	15 Mm.35621	ESTs
Mm.5290	(Manual) 60S ribosomal protein L17 (L23) (popey3-annotation wrong)	Mm.3486	cadherin 1
Mm.4993	matrix metalloproteinase 3	Mm.3488	ribosomal protein L30
Mm.493	CCCTC-binding factor	20 Mm.34797	ribosomal protein L3
Mm.4890	Finkel-Biskis-Reilly murine sarcoma virus (FBR-MuSV) ubiquitously expressed (fox derived)	Mm.34606	heat shock protein, 105 kDa
Mm.4770	frizzled homolog 7 (Drosophila)	Mm.34554	cellular retinoic acid binding protein I
Mm.4742	proliferation-associated 2G4, 38kD	25 Mm.3438	RIKEN cDNA 2610511F02 gene
Mm.46461	L-threonine dehydrogenase	Mm.34351	Mus musculus, Similar to E2F transcription factor 4, p107/p130-binding, clone MGC:37558 IMAGE:4987691, mRNA, complete cds
Mm.4606	branched chain aminotransferase 1, cytosolic	Mm.34102	lamin A
Mm.4560	low density lipoprotein receptor-related protein associated protein 1	30 Mm.3379	Mus musculus, Similar to hypothetical protein FLJ13187, clone MGC:28979
Mm.45237	RIKEN cDNA 2610318N02 gene	Mm.33240	IMAGE:4503757, mRNA, complete cds
Mm.45151	RIKEN cDNA 1700043E15 gene	Mm.33202	ornithine decarboxylase, structural
Mm.4502	mini chromosome maintenance deficient (<i>S. cerevisiae</i>)	Mm.32879	serine hydroxymethyl transferase 1 (soluble)
Mm.43831	lectin, galactose binding, soluble 1	35 Mm.321	epithelial V-like antigen
Mm.43162	RIKEN cDNA 0710008D09 gene	Mm.318	RIKEN cDNA 2410018A17 gene
Mm.42960	RIKEN cDNA 2610301D06 gene	Mm.31227	testis expressed gene 17
Mm.4280	RIKEN cDNA 2010203J19 gene	Mm.30929	secreted phosphoprotein 1
Mm.42790	ribosomal protein S18	Mm.3049	peroxiredoxin 1
Mm.42767	ribosomal protein S17	40 Mm.30242	CDC28 protein kinase 1
Mm.42197	proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type 1	Mm.30184	peptidylprolyl isomerase D (cyclophilin D)
Mm.42196	nuclear protein 95	Mm.30114	RIKEN cDNA 2700086I23 gene
Mm.42195	RuvB-like protein 1	Mm.30060	amyotrophic lateral sclerosis 2 (juvenile) homolog (human)
Mm.41467	Mus musculus, clone MGC:28892 IMAGE:4912251, mRNA, complete cds	45 Mm.30049	RIKEN cDNA 2310008N12 gene
Mm.41151	ESTs	Mm.30034	complement component 1, q subcomponent binding protein
Mm.41061	RIKEN cDNA 1810055P05 gene		translocase of inner mitochondrial membrane 8 homolog a (yeast)
Mm.41	(Manual) Mitochondrial ATP synthase oligomycin sensitivity conferral protein (OSCP) (ATP5O)	50 Mm.29904	mitochondrial ribosomal protein L15
Mm.4095	inactive X specific transcripts	Mm.29902	Mus musculus, Similar to phosphoserine aminotransferase, clone MGC:6462
Mm.4024	cofilin 1, non-muscle	Mm.29859	IMAGE:2616298, mRNA, complete cds
Mm.3925	S100 calcium binding protein A4		eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 2 (beta, 38kDa)
Mm.38718	ESTs, Moderately similar to S12207 hypothetical protein	55 Mm.29856	RIKEN cDNA 9130022B02 gene
Mm.3845	Mus musculus, eukaryotic translation termination factor 1, clone MGC: 18745	Mm.29717	3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, gamma polypeptide

21

EP 1 529 838 A1

22

Mm.29714	(Manual) mouse version of muscle-specific protein M9		Mm.24506	tor), member 13
Mm.29675	thioredoxin-like 2			Mus musculus, clone IMAGE:3591061, mRNA, partial cds
Mm.29619	RIKEN cDNA 1200007E24 gene		Mm.2437	BING4 protein
Mm.29513	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex, 7 (14.5kD, B14.5a)	5	Mm.2424	ribosomal protein L10A
Mm.29504	spem specific antigen 1		Mm.24220	RIKEN cDNA 2310003F16 gene
Mm.2942	asparagine synthetase		Mm.24219	RIKEN cDNA 1810037117 gene
Mm.29405	ring-box 1		Mm.24174	Mus musculus, similar to alanyl-tRNA synthetase (H. sapiens), clone MGC: 37368 IMAGE:4976684, mRNA, complete cds
Mm.29363	RIKEN cDNA 2310044F10 gene	10		male enhanced antigen 1
Mm.2930	Mus musculus, Similar to peter pan (Drosophila) homolog, clone MGC: 25669 IMAGE:4489442, mRNA, complete cds		Mm.2395	prohibitin
Mm.29192	asparaginyl-tRNA synthetase	15	Mm.22731	ubiquitin B
Mm.29148	RIKEN cDNA 2400008B06 gene		Mm.22626	integrin beta 4 binding protein
Mm.29122	RIKEN cDNA 0610012D09 gene			Mus musculus, Similar to chromosome 14 open reading frame 3, clone MGC: 36589 IMAGE:5320590, mRNA, complete cds
Mm.29076	RIKEN cDNA 2510010F10 gene			proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type 7
Mm.28919	destrin			telomerase binding protein, p23
Mm.28892	expressed sequence AA959742	20	Mm.2246	telomerase binding protein, p23
Mm.28805	SET translocation			RIKEN cDNA 8430410A17 gene
Mm.2849	heat shock protein, 74 kDa, A		Mm.22421	cyclin D1
Mm.28483	Mus musculus, Similar to hypothetical protein FLJ22479, clone IMAGE: 4487274, mRNA, partial cds	25	Mm.22317	smt3-specific isopeptidase 1
Mm.28405	serum/glucocorticoid regulated kinase		Mm.22288	Mus musculus, clone IMAGE:3492506, mRNA, partial cds
Mm.28173	ESTs, Moderately similar to JC5224 methionine-tRNA ligase		Mm.22271	Mus musculus, clone MGC:36369 IMAGE:4982239, mRNA, complete cds
Mm.28053	RIKEN cDNA 1110017C15 gene		Mm.219671	RNA binding protein gene with multiple splicing
Mm.28035	ESTs, Weakly similar to TRHY_HUMAN TRICHOHYALI	30	Mm.219458	RIKEN cDNA 1500016H10 gene
Mm.27901	RIKEN cDNA 1110020J08 gene		Mm.218533	heat shock protein, 84 kDa 1
Mm.27858	RIKEN cDNA 1110036B12 gene		Mm.2180	cytochrome P450, 2e1, ethanol inducible
Mm.27855	replication factor C (activator 1) 2 (40kD)	35	Mm.21758	expressed sequence AU022237
Mm.2758	makorin, ring finger protein, 3		Mm.21630	RIKEN cDNA 2700069E09 gene
Mm.27536	ESTs, Highly similar to hypothetical protein FLJ14075		Mm.21569	(Manual) 60S ribosomal protein L32 (RPL32)
Mm.27526	(Manual) Arginyl tRNA synthetase (RIKEN cDNA 2610011N19)	40	Mm.213020	Mus musculus, Similar to RIKEN cDNA 1200009K13 gene, clone MGC: 18794 IMAGE:4193513, mRNA, complete cds
Mm.27186	Mus musculus, Similar to CG7083 gene product, clone MGC:6480 IMAGE: 2646515, mRNA, complete cds		Mm.212899	ribosomal protein S12
Mm.2718	eukaryotic translation elongation factor 1 beta 2	45	Mm.21289	eukaryotic translation elongation factor 1 delta (guanine nucleotide exchange protein)
Mm.2718	eukaryotic translation elongation factor 1 beta 2		Mm.21086	EST
Mm.27134	RIKEN cDNA 2610033C09 gene		Mm.210638	expressed sequence C87860
Mm.265	ribosomal protein S25		Mm.21062	nuclease sensitive element binding protein 1
Mm.2647	profilin 1	50	Mm.21054	FK506 binding protein 9
Mm.2623	serine (or cysteine) proteinase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 6		Mm.20943	G1 to phase transition 1
Mm.25642	RIKEN cDNA 2310034K10 gene		Mm.20925	nuclear localization signal protein absent in velo-cardio-facial patients
Mm.254	tumor protein, translationally-controlled 1	55	Mm.20918	regulatory factor X-associated ankyrin-containing protein
Mm.25328	ESTs		Mm.20848	sorting nexin 5
Mm.24513	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; adenine nucleotide transloca-		Mm.20847	

23

EP 1 529 838 A1

24

Mm.20294	selenophosphate synthetase 2	Mm.157778	RIKEN cDNA 2610034E13 gene
Mm.20290	expressed sequence AW536573	Mm.154915	ribosomal protein S29
Mm.20288	glutathione reductase 1	Mm.154387	transketolase
Mm.200920	ribosomal protein S28	Mm.153963	CD8 antigen, beta chain
Mm.197601	heat shock 10 kDa protein 1 (chaperonin 10)	5 Mm.153159	chaperonin subunit 6a (zeta)
		Mm.152291	EST
Mm.197555	hypothetical protein MGC6664	Mm.151329	karyopherin (importin) beta 3
Mm.197551	heat shock 70kD protein 8	Mm.148973	RIKEN cDNA 3010025E17 gene
Mm.196604	angio-associated migratory protein, related sequence	10 Mm.147946	MYB binding protein (P160) 1a
Mm.196586	cullin 2	Mm.147693	ribosomal protein S3
Mm.196581	mitogen activated protein kinase 1	Mm.14768	reduced expression 3
Mm.196526	ADP-ribosylation factor 6	Mm.14663	ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F0 complex, subunit g
Mm.196396	tubulin, alpha 1	Mm.143141	eukaryotic translation initiation factor 1A
Mm.196081	peptidyl/prolyl isomerase (cyclophilin)-like 1	15 Mm.142740	metallothionein 2
Mm.196	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated gene 8	Mm.14245	ribosomal protein, large P2
Mm.195894	Mus musculus, clone MGC:11792 IMAGE:3595167, mRNA, complete cds	Mm.14244	ribosomal protein L9
Mm.19169	thioredoxin-like (32kD)	20 Mm.141443	lactate dehydrogenase 1, A chain
Mm.188	(Manual) X-linked phosphoglycerate kinase (PGK1)	Mm.141187	trans-golgi network protein 2
Mm.18637	teratocarcinoma expressed, serine rich	Mm.140380	ribosomal protein L23
Mm.18459	fibroblast growth factor inducible 14	25 Mm.139825	Mus musculus, Similar to xylosylprotein beta1,4-galactosyltransferase, peptide 7 (galactosyltransferase I), clone MGC: 28643 IMAGE:4224150, mRNA, complete cds
Mm.183022	DNA segment, Chr 8, Brigham & Women's Genetics 1112 expressed	Mm.13705	(Manual) mouse version of p180 ribosome receptor/ribosome binding protein 1 RRB1
Mm.182951	proteasome (prosome, macropain) subunit, alpha type 2	30 Mm.13020	ribosomal protein L13a
Mm.182931	phosphoribosylaminoimidazole carboxylase, phosphoribosylaminoribosylaminoimidazole, succinocarboxamide synthetase	Mm.12909	amyloid beta (A4) precursor protein-binding, family A, member 3
Mm.182471	RIKEN cDNA 2610524G07 gene	Mm.1275	thioredoxin 1
Mm.181765	Mus musculus 8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730409M10:CCAAT/enhancer binding protein alpha (C/EBP), related sequence 1, full insert sequence	35 Mm.12508	karyopherin (importin) alpha 2
Mm.181740	interferon-related developmental regulator 2	Mm.1164	SEC61, gamma subunit (S. cerevisiae)
Mm.180299	DNA segment, Chr 16, Wayne State University 109, expressed	Mm.11376	ribosomal protein L36
Mm.17932	purine-nucleoside phosphorylase	40 Mm.1125	expressed in non-metastatic cells 2, protein (NM23B) (nucleoside diphosphate kinase)
Mm.1777	heat shock protein, 60 kDa	Mm.1120	endometrial bleeding associated factor
Mm.176845	RIKEN cDNA 1110069M14 gene	Mm.108076	phosphofructokinase, platelet
Mm.175848	(Manual) small Ca-binding protein Calgizzarin (S100A11) (ENDOTHELIAL MONOCYTE-ACTIVATING POLYPEPTIDE) (EMAP)	Mm.10706	RIKEN cDNA 2010004J23 gene
Mm.175661	RIKEN cDNA 1110036C17 gene	Mm.10706	(Manual) mouse version of 60S ribosomal protein L4
Mm.1710	hydroxymethylbilane synthase	45 Mm.10702	calcyclin binding protein
Mm.17031	POU domain, class 5, transcription factor 1	Mm.10665	Mus musculus, clone IMAGE:3498496, mRNA, partial cds
Mm.16757	solute carrier family 20, member 1	50 Mm.10623	expressed sequence AI480570
Mm.1639	myeloid cell leukemia sequence 1	Mm.10600	glutamate dehydrogenase
Mm.16110	cyclin E1	Mm.1056	solute carrier family 1, member 7
		Mm.10474	RIKEN cDNA 3110005M08 gene
		Mm.101619	EST
		Mm.10	spermidine synthase
		Mm.4325	Kruppel-like factor 4 (gut) [Swissprot: spIQ60793;spIQ9R255;]
		Mm.12919	insulin-like growth factor 2, binding protein 1 [Swissprot: spI088477;]
		Mm.20348	nidogen 2 [Swissprot: spI088322;

25

EP 1 529 838 A1

26

Mm.34407	spiQ8R5G0;spiQ9CT94;] MAD homolog 7 (Drosophila) [Swissprot: spI035253;spI09CSC7;]	Mm.7793	protein phosphatase 1, catalytic subunit, gamma isoform
Mm.4451	hairy and enhancer of split 1, (Drosophila) [Swissprot: none]	Mm.7723	poly(A) binding protein, nuclear 1
Mm.57195	nodal [Swissprot: spIP43021;]	Mm.76278	RIKEN cDNA 2610203K23 gene
Mm.1249	laminin, gamma 1 [Swissprot: spI P02468;]	Mm.7516	nuclear autoantigenic sperm protein (histone-binding)
Mm.27706	ash2 (absent, small, or homeotic)-like (Drosophila) [Swissprot: spI09CSC7;]	Mm.7312	DNA segment, Chr 17, human D6S56E 2
Mm.4603	scavenger receptor class B 1 [Swissprot: spI061009;spI09CWJ7;]	Mm.7141	proliferating cell nuclear antigen
Mm.181562	adhesion regulating molecule 1 [Swissprot: spI08VCI8;spI0922A7; spI09JKV1;]	Mm.6787	splicing factor, arginine-serine-rich 3 (SRP20)
Mm.43444	MAD2 (mitotic arrest deficient, homolog)-like 1 (yeast) [Swissprot: sacsin [Swissprot: none]]	Mm.66	ribosomal protein S4, X-linked
Mm.103675	tenascin C [Swissprot: spI064706; spI09WUU4;]	Mm.6476	RIKEN cDNA 2700084L22 gene
Mm.980	20 tenascin C [Swissprot: spI064706; spI09WUU4;]	Mm.64104	RIKEN cDNA 2410016F19 gene
Mm.5090	cripto, teratocarcinoma-derived growth factor (Tdgf1)	Mm.6343	nucleophosmin 1
Mm.30177	D11Ertd603e, DNA segment, Chr 11, ERATO Doi 603	Mm.61901	expressed sequence AI429604
Mm.233844	C330012H03Rik, RIKEN cDNA C330012H03	Mm.6065	inosine 5'-phosphate dehydrogenase 2
		Mm.5624	DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box polypeptide 16
		Mm.548	cytochrome c oxidase, subunit Vlc
		Mm.5305	guanine nucleotide binding protein, beta 2, related sequence 1
		Mm.525	eukaryotic translation initiation factor 4, gamma 2
		Mm.5114	dishevelled 2, dsh homolog (Drosophila)
		Mm.4933	mini chromosome maintenance deficient 6 (S. cerevisiae)
		Mm.4890	Finkel-Biskis-Reilly murine sarcoma virus (FBR-MuSV) ubiquitously expressed (fox derived)
		Mm.4846	lamin B1
		Mm.4756	leptin receptor
Mm.99776	cytosolic aminopeptidase P	Mm.46754	expressed sequence AI316867
Mm.9916	RIKEN cDNA 1200008012 gene	Mm.46533	RIKEN cDNA 1110007L15 gene
Mm.99	ribonucleotide reductase M2	Mm.4551	villin 2
Mm.9811	RIKEN cDNA 2310008M10 gene	Mm.4550	ATPase, Na+/K+ transporting, beta 1 polypeptide
Mm.9257	(Manual) uncharacterized protein corresponding to human spI09Y3I0, similar to E.coli rtcB, UPF0027-family	Mm.4541	SRY-box containing gene 2
Mm.925	transcription factor Dp 1	Mm.45312	anaphase-promoting complex subunit 5 ESTs
Mm.918	heat shock 70kD protein 5 (glucose-regulated protein, 78kD)	Mm.45149	expressed sequence AW121759
Mm.911	high mobility group nucleosomal binding domain 2	Mm.45132	Cd63 antigen
Mm.9043	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L	Mm.4426	MAD2 (mitotic arrest deficient, homolog)-like 1 (yeast)
Mm.89927	signal recognition particle 9 kDa	Mm.43444	RIKEN cDNA 2010203J19 gene
Mm.89579	mannose-P-dolichol utilization defect 1	Mm.4280	ribosomal protein S17
Mm.89136	H3 histone, family 3A	Mm.42767	topoisomerase (DNA) II alpha
Mm.88212	tubulin, alpha 6	Mm.4237	proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type 1
Mm.880	mammary tumor integration site 6	Mm.42197	catalase 1
Mm.8552	baculoviral IAP repeat-containing 5	Mm.4215	RIKEN cDNA 6530409L22 gene
Mm.8256	KH domain containing, RNA binding, signal transduction associated 1	Mm.41940	cyclin A2
Mm.8155	TG interacting factor	Mm.4189	RIKEN cDNA 1110021E09 gene
Mm.78861	nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1	Mm.41023	antigen identified by monoclonal antibody Ki 67
		Mm.4078	laminin receptor 1 (67kD, ribosomal protein SA)
		Mm.4071	

27

EP 1 529 838 A1

28

Mm.4024	cofilin 1, non-muscle	Mm.29122	RIKEN cDNA 0610012D09 gene
Mm.3931	Max protein	Mm.29055	chromobox homolog 1 (<i>Drosophila</i> HP1 beta)
Mm.38930	expressed sequence AA407558	Mm.29054	RIKEN cDNA 2610529I12 gene
Mm.38912	RIKEN cDNA 2410129H14 gene	5 Mm.29005	expressed sequence AU021749
Mm.38611	RIKEN cDNA 2210021A15 gene	Mm.28995	RIKEN cDNA 2010009J12 gene
Mm.38528	RIKEN cDNA 2810430M08 gene	Mm.28985	ribosomal protein L27
Mm.38306	macrophage erythroblast attacher	Mm.28965	RIKEN cDNA 0710007A14 gene
Mm.3797	nucleosome assembly protein 1-like 1	Mm.28964	Mus musculus, clone IMAGE:4949762, mRNA, partial cds
Mm.37835	ribosomal protein L7	Mm.28961	cleavage and polyadenylation specific factor 5, 25 kD subunit
Mm.372	ribosomal protein S26	10 Mm.28909	protein tyrosine phosphatase 4a1
Mm.36511	mitochondrial ribosomal protein L32	Mm.28899	RIKEN cDNA 1110059P08 gene
Mm.35844	growth arrest specific 5	15 Mm.28805	SET translocation
Mm.35829	erythroid differentiation regulator	Mm.28805	SET translocation
Mm.35661	Mus musculus, Similar to hypothetical protein, clone MGC:29235 IMAGE: 5043282, mRNA, complete cds	Mm.28805	SET translocation
Mm.35087	expressed sequence AA673488	Mm.28805	SET translocation
Mm.3501	kinesin family member C5A	Mm.28726	EST C77032
Mm.34914	ESTs	Mm.28694	RIKEN cDNA 2410088K19 gene
Mm.3487	ribosomal protein L30	20 Mm.28560	Ly1 antibody reactive clone
Mm.3444	bromodomain-containing 2	Mm.28499	Mus musculus, similar to CG15881 gene product (<i>H. sapiens</i>), clone MGC: 36308 IMAGE:5040108, mRNA, complete cds
Mm.34385	expressed sequence AI450344		
Mm.34261	expressed sequence AW557761		
Mm.3381	ribosomal protein S8		
Mm.3380	kinesin family member 5B	25 Mm.28299	ESTs, Highly similar to GUAA_HUMAN GMP SYNTHASE
Mm.3360	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, zeta polypeptide	Mm.28222	RIKEN cDNA 2610307C23 gene
Mm.326	RIKEN cDNA 1110038L14 gene	Mm.28121	RIKEN cDNA 1110061A19 gene
Mm.320	DNA polymerase alpha 2, 68 kDa	30 Mm.28044	filamin-like protein
Mm.3199	RIKEN cDNA 1500001N04 gene	Mm.27972	NS1-associated protein 1
Mm.31512	ring finger protein 2	Mm.27927	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1
Mm.31228	RIKEN cDNA 1810022K09 gene	Mm.27852	expressed sequence AW555814
Mm.30806	ribosomal protein L19	Mm.27818	eukaryotic translation elongation factor 2
Mm.3054	alpha-L-iduronidase	35 Mm.27796	RIKEN cDNA 5730427N09 gene
Mm.3035	RIKEN cDNA 3110006P09 gene	Mm.27669	small nuclear ribonucleoprotein E
Mm.30270	proteasome (prosome, macropain) sub-unit, alpha type 4	Mm.27660	RIKEN cDNA 5730420G12 gene
Mm.30120	ribosomal protein S27-like	Mm.27624	RIKEN cDNA C530002L11 gene
Mm.30069	RIKEN cDNA 1200003J11 gene	40 Mm.27293	RIKEN cDNA 4833420K19 gene
Mm.30011	ribosomal protein S23	Mm.27269	RIKEN cDNA 2310037I24 gene
Mm.29931	cell division cycle 20 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	Mm.27141	Rac GTPase-activating protein 1
Mm.29923	SMT3 (supressor of mif two, 3) homolog 2 (<i>S. cerevisiae</i>)	Mm.27074	RIKEN cDNA 2610019N13 gene
Mm.29911	RIKEN cDNA 3200001M24 gene	Mm.265	ribosomal protein S25
Mm.29896	ribosomal protein L21	45 Mm.2591	RNA binding motif protein 3
Mm.2986	expressed sequence AW146116	Mm.25558	RIKEN cDNA 2410018J24 gene
Mm.29829	expressed sequence AI326010	Mm.25542	(Manual) strange EST contig in intron of p137 (GPI-anchored transcytosis protein), maybe alternative C-terminus of splQ60865
Mm.29666	solute carrier family 25 (mitochondrial carnitine/acylcarnitine translocase), member 20 ,	50 Mm.254	tumor protein, translationally-controlled 1
Mm.2966	isocitrate dehydrogenase 2 (NADP+), mitochondrial	Mm.25299	ESTs, Weakly similar to simple repeat sequence-containing transcript
Mm.29296	RIKEN cDNA 1110003H02 gene	55 Mm.25164	gene trap locus 1-13
Mm.29194	RIKEN cDNA 1700094M07 gene	Mm.25137	RIKEN cDNA 2410004B18 gene
Mm.29133	budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog, beta (<i>S. cerevisiae</i>)	Mm.24870	(Manual assignment) UBP7 ubiquitin hydrolase

29

EP 1 529 838 A1

30

Mm.24591	expressed sequence AW546279	Mm.21054	nuclease sensitive element binding protein 1
Mm.2424	ribosomal protein L10A	Mm.20927	transforming growth factor beta 1 induced transcript 4
Mm.24219	RIKEN cDNA 1810037I17 gene		
Mm.24042	RIKEN cDNA 1210001E11 gene		
Mm.23943	vesicle-associated membrane protein, associated protein A (33 kDa)	5 Mm.206399	ESTs
Mm.23758	RIKEN cDNA 1110008P04 gene	Mm.2038	Ras-GTPase-activating protein SH3-domain binding protein
Mm.23695	dihydrofolate reductase	Mm.2025	survival motor neuron
Mm.23692	casein kinase II, alpha 1 related sequence 4	10 Mm.200837	Mus musculus, clone IMAGE:5355658, mRNA
Mm.23096	protein phosphatase 2 (formerly 2A), regulatory subunit B ^a , alpha	Mm.196614	eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1
Mm.2287	proteasome (prosome, macropain) sub-unit, alpha type 5	Mm.196608	expressed sequence AA407306
Mm.22731	integrin beta 4 binding protein	15 Mm.196526	ADP-ribosylation factor 6
Mm.2265	U1 small nuclear ribonucleoprotein 1C	Mm.196515	DNA segment, Chr 1, ERATO Doi 692, expressed
Mm.22387	expressed sequence AI314668	Mm.196396	tubulin, alpha 1
Mm.22269	exportin 1, CRM1 homolog (yeast)	Mm.196365	RIKEN cDNA 4833416109 gene
Mm.22214	RIKEN cDNA 2610008F03 gene	Mm.196328	RIKEN cDNA 5830466J11 gene
Mm.220918	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like	20 Mm.195898	phosphatidylethanolamine binding protein
Mm.220342	Mus musculus, clone IMAGE:3669867, mRNA, partial cds	Mm.1951	ribonucleic acid binding protein S1
Mm.219670	Mus musculus, Similar to eukaryotic translation initiation factor 4 gamma, 1, clone IMAGE:4950789, mRNA, partial cds	25 Mm.1948	t-complex testis expressed 1
Mm.219668	RIKEN cDNA 2610209F03 gene	Mm.193688	RIKEN cDNA 2700059D21 gene
Mm.219648	Mus musculus, Similar to nuclear matrix protein p84, clone MGC:28284 IMAGE: 4010605, mRNA, complete cds	30 Mm.19187	prothymosin alpha
Mm.21964	Mus musculus, clone IMAGE:3485208, mRNA, partial cds	Mm.19101	DEAD (aspartate-glutamate-alanine-aspartate) box polypeptide 5
Mm.21873	retroviral integration site 1	Mm.19015	serine racemase
Mm.218657	cerebellar ataxia 3	Mm.18923	mini chromosome maintenance deficient 7 (<i>S. cerevisiae</i>)
Mm.21841	splicing factor, arginine/serine-rich 2 (SC-35)	35 Mm.18921	valosin containing protein
Mm.218240	Mus musculus, clone IMAGE:5342828, mRNA, partial cds	Mm.18856	mitogen-activated protein kinase 6
Mm.2180	heat shock protein, 84 kDa 1	Mm.18705	vacuolar protein sorting 4b (yeast)
Mm.21764	small nuclear ribonucleoprotein polypeptide G	40 Mm.18700	RIKEN cDNA 1200009K13 gene
Mm.21714	RIKEN cDNA 2410003A14 gene	Mm.18637	teratocarcinoma expressed, serine rich
Mm.21559	non-POU-domain-containing, octamer binding protein	Mm.18516	H3 histone, family 3B
Mm.213452	Mus musculus, clone IMAGE:5320271, mRNA, partial cds	45 Mm.1843	heat shock protein, 86 kDa 1
Mm.213020	(Manual) 60S ribosomal protein L32 (RPL32)	Mm.183102	actin-related protein 3 homolog (yeast)
Mm.21295	expressed sequence AW214031	Mm.183016	thymine DNA glycosylase
Mm.21289	ribosomal protein S12	40 Mm.181880	RIKEN cDNA 1110007A14 gene
Mm.21281	ring finger protein 4	Mm.181562	adhesion regulating molecule 1
Mm.21185	adaptor-related protein complex AP-3, beta 1 subunit	Mm.1815	cytidine 5'-triphosphate synthase
Mm.21115	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U	45 Mm.180873	RIKEN cDNA 2510019J09 gene
Mm.21094	DNA segment, Chr 9, Wayne State University 138, expressed	Mm.180873	(Manual) probably reverse tag of 60S ribosomal protein L18a
		Mm.180409	ubiquitin-conjugating enzyme E2H
		Mm.180271	RIKEN cDNA 5630400D24 gene
		Mm.17989	chaperonin subunit 8 (theta)
		Mm.17777	heat shock protein, 60 kDa
		50 Mm.1775	hematological and neurological expressed sequence 1
		Mm.177451	RIKEN cDNA 5730544L10 gene
		Mm.17330	ESTs
		Mm.17306	tropomyosin 3, gamma
		55 Mm.1703	tubulin, beta 5
		Mm.16976	TAF9 RNA polymerase II, TATA box binding protein (TBP)-associated factor, 32 kDa

31

EP 1 529 838 A1

32

Mm.16775	ribosomal protein S24	cogene 1
Mm.16767	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1	
Mm.16711	mini chromosome maintenance deficient 2 (<i>S. cerevisiae</i>)	5 Patentansprüche
Mm.16525	polo-like kinase homolog, (<i>Drosophila</i>)	1. Zellpopulation, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 5% der Zellen neurale Vorläuferzellen sind, die wenigstens einen der in Liste A oder Liste B aufgeführten Marker aufweisen.
Mm.1639	myeloid cell leukemia sequence 1	
Mm.16323	eukaryotic translation initiation factor 4A2	2. Zellpopulation, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 5% der Zellen, neurale Vorläuferzellen sind, die wenigstens zwei, bevorzugt wenigstens 3 der in Liste A oder Liste B aufgeführten Marker aufweisen.
Mm.16323	eukaryotic translation initiation factor 4A2	10 3. Zellpopulation, nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass die neuralen Vorläuferzellen keinen in Liste C aufgeführten Marker aufweisen.
Mm.156892	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D	4. Zellpopulation nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 25 % der Zellen neurale Vorläuferzellen sind.
Mm.15571	amyloid beta (A4) precursor protein	5. Zellpopulation nach mindestes einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine murine Zellpopulation handelt und/ oder die neuralen Vorläuferzellen aus Hirngewebe erhältlich ist.
Mm.154915	ribosomal protein S29	30 6. Verfahren zur Isolierung einer Zellpopulation nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit folgenden Schritten:
Mm.153457	RIKEN cDNA 2810406C15 gene	a) Entnahme einer Probe aus dem Hirn
Mm.148973	RIKEN cDNA 3010025E17 gene	b) Isolieren der neuralen Vorläuferzellen unter Verwendung der angegebenen Marker
Mm.142872	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K	oder
Mm.14245	ribosomal protein, large P2	a) Differenzierung von embryonalen Stammzellen zu neuralen Vorläuferzellen,
Mm.14244	ribosomal protein L9	b) Isolieren der neuralen Vorläuferzellen unter Verwendung der angegebenen Marker
Mm.142363	RIKEN cDNA 2810036L13 gene	45 oder
Mm.140804	Mus musculus, guanine nucleotide binding protein (Gprotein), gamma 5, clone MGC:8292 IMAGE:3593324, mRNA, complete cds	a) Trans-Differenzierung von adulten, nicht neuralen Stammzellen zu neuralen Vorläuferzellen,
Mm.140380	ribosomal protein L23	b) Isolieren der neuralen Vorläuferzellen unter Verwendung der angegebenen Marker
Mm.13886	suppressor of initiator codon mutations, related sequence 1 (<i>S. cerevisiae</i>)	50 oder
Mm.133825	RIKEN cDNA 0610010123 gene	a) Trans-Differenzierung von adulten, nicht neuralen Stammzellen zu neuralen Vorläuferzellen,
Mm.13356	RIKEN cDNA 3110079L04 gene	b) Isolieren der neuralen Vorläuferzellen unter Verwendung der angegebenen Marker
Mm.131705	Mus musculus, Similar to single-stranded DNA binding protein, clone MGC: 41439 IMAGE: 1314987, mRNA, complete cds	55 oder
Mm.12858	eukaryotic translation initiation factor 4A1	a) Trans-Differenzierung von adulten, nicht neuralen Stammzellen zu neuralen Vorläuferzellen,
Mm.12706	Mus musculus, Similar to CG11246 gene product, clone MGC:8248 IMAGE: 3591968, mRNA, complete cds	b) Isolieren der neuralen Vorläuferzellen unter Verwendung der angegebenen Marker
Mm.12604	sirtuin 1 ((silent mating type information regulation 2, homolog) 1 (<i>S. cerevisiae</i>) expressed sequence AW541137	oder
Mm.12568	karyopherin (importin) alpha 2	a) Differenzierung von embryonalen Stammzellen zu neuralen Vorläuferzellen,
Mm.12508	expressed sequence AU014645	b) Isolieren der neuralen Vorläuferzellen unter Verwendung der angegebenen Marker
Mm.12441	Mm.124	45 oder
Mm.12236	thymopoietin	a) Trans-Differenzierung von adulten, nicht neuralen Stammzellen zu neuralen Vorläuferzellen,
Mm.12145	zinc finger protein 207	b) Isolieren der neuralen Vorläuferzellen unter Verwendung der angegebenen Marker
Mm.116989	retinoblastoma binding protein 4	50 oder
Mm.111	actin-like	a) Trans-Differenzierung von adulten, nicht neuralen Stammzellen zu neuralen Vorläuferzellen,
Mm.10706	poly(rC) binding protein 2	b) Isolieren der neuralen Vorläuferzellen unter Verwendung der angegebenen Marker
Mm.10474	RIKEN cDNA 2010004J23 gene	55 oder
Mm.10409	RIKEN cDNA 3110005M08 gene	a) Trans-Differenzierung von adulten, nicht neuralen Stammzellen zu neuralen Vorläuferzellen,
Mm.103675	golgi autoantigen, golgin subfamily a, 4	b) Isolieren der neuralen Vorläuferzellen unter Verwendung der angegebenen Marker
Mm.1013	sacsin	50 oder
Mm.101274	ligase I, DNA, ATP-dependent	a) Trans-Differenzierung von adulten, nicht neuralen Stammzellen zu neuralen Vorläuferzellen,
Mm.10076	RIKEN cDNA 2010008E23 gene	b) Isolieren der neuralen Vorläuferzellen unter Verwendung der angegebenen Marker
Mm.16469	mitochondrial ribosomal protein L13	55 oder
	Nmycl, neuroblastoma myc-related on-	

33

EP 1 529 838 A1

34

a) Differenzierung von adulten, neuralen Stammzellen zu neuralen Vorläuferzellen,
b) Isolieren der neuralen Vorläuferzellen unter Verwendung der angegebenen Marker 5

oder

a) Differenzierung von immortalisierten Zellen zu neuralen Vorläuferzellen,
b) Isolieren der neuralen Vorläuferzellen unter Verwendung der angegebenen Marker. 10

oder

7. Verwendung mindestens eines Markers ausgewählt aus der **Liste A** oder **Liste B** zu Identifizierung oder Isolierung von neuralen Vorläuferzellen. 15

8. Antikörper gegen einen Marker aus der **Liste A, B** oder **C**. 20

9. Diagnostikmittel enthaltend mindestens einen, bevorzugt zwei oder mehr Substanzen zur Erkennung der Marker der **Liste A, B** oder **C**.

10. Arzneimittel enthaltend die Zellpopulation nach einem der Ansprüche 1 bis 5. 25

11. Zellpopulation, **dadurch gekennzeichnet, dass** mindestens 5% der Zellen neurale Stammzellen sind, die wenigstens einen der in **Liste D** oder **Liste E** aufgeführten Marker aufweisen. 30

12. Zellpopulation, **dadurch gekennzeichnet, dass** mindestens 5% der Zellen neurale Stammzellen sind, die wenigstens zwei, bevorzugt wenigstens 3 der in **Liste D** oder **Liste E** aufgeführten Marker aufweisen. 35

13. Zellpopulation, nach mindestens einem der Ansprüche 11 bis 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** die neuralen Stammzellen keinen in **Liste A** oder **Liste C** aufgeführten Marker aufweisen.

14. Zellpopulation nach mindestens einem der Ansprüche 11-13, **dadurch gekennzeichnet, dass** mindestens 25% der Zellen neurale Stammzellen sind. 40

15. Zellpopulation nach mindestes einem der Ansprüche 11 bis 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** es sich um eine murine Zellpopulation handelt und/ oder die neuralen Stammzellen aus Hirngewebe erhältlich. 45

16. Verfahren zur Isolierung einer Zellpopulation nach mindestens einem der Ansprüche 11 bis 15 mit folgenden Schritten: 50

a) Entnahme einer Probe aus dem Hirn 55

b) Isolieren der neuralen Stammzellen unter Verwendung der angegebenen Marker
oder

a) Differenzierung von embryonalen Stammzellen zu neuralen Stammzellen,
b) Isolieren der neuralen Stammzellen unter Verwendung der angegebenen Marker

oder

a) Trans-Differenzierung von adulten, nicht neuralen Stammzellen zu neuralen Stammzellen,
b) Isolieren der neuralen Stammzellen unter Verwendung der angegebenen Marker

oder

a) De-Differenzierung von adulten, neuralen Vorläuferzellen zu neuralen Stammzellen,
b) Isolieren der neuralen Stammzellen unter Verwendung der angegebenen Marker

oder

a) Differenzierung von immortalisierten Zellen zu neuralen Stammzellen,
b) Isolieren der neuralen Stammzellen unter Verwendung der angegebenen Marker.

17. Antikörper gegen einen Marker aus der **Liste D, E, A** oder **C**.

18. Diagnostikmittel enthaltend mindestens einen, bevorzugt zwei oder mehr Substanzen zur Erkennung der Marker der **Liste D, E, A** oder **C**.

19. Arzneimittel enthaltend die Zellpopulation nach einem der Ansprüche 11 bis 15.

EP 1 529 838 A1



**Europäisches
Patentamt** **EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT**
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
Übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung
EP 03 02 5506

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	<p>ARSENIEVIC YVAN ET AL: "Isolation of multipotent neural precursors residing in the cortex of the adult human brain" EXPERIMENTAL NEUROLOGY, Bd. 170, Nr. 1, Juli 2001 (2001-07), Seiten 48-62, XP002275728 ISSN: 0014-4886</p> <p>* Seite 52, linke Spalte, letzter Absatz - rechte Spalte, Absatz 1 *</p> <p>* Seite 53, linke Spalte, letzter Absatz *</p> <p>* Seite 55, linke Spalte, Absatz 2 - rechte Spalte, Absatz 1 *</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-6,10	C12N5/06 G01N33/53
			RECHERCHEIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.7)
			C12N G01N
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Die Recherchenabteilung ist der Auffassung, daß ein oder mehrere Ansprüche, den Vorschriften des EPÜ in einem solchen Umfang nicht entspricht bzw. entsprechen, daß sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik für diese Ansprüche nicht, bzw. nur teilweise, möglich sind.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Unvollständig recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Nicht recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Siehe Ergänzungsblatt C</p>			
4	Recherchenort MÜNCHEN	Abschlußdatum der Recherche 7. April 2004	Prüfer Niebuhr-Ebel, K
EPO FORM 1503/02 (P0005)	<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenzitat</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument I : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>		

EP 1 529 838 A1



Europäisches
Patentamt

**EUROPÄISCHER
TEILRECHERCHENBERICHT**

Nummer der Anmeldung
EP 03 02 5506

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrift Anspruch	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.7)
X	UCHIDA N ET AL: "Direct isolation of human central nervous system stem cells" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, US, Bd. 97, Nr. 26, 19. Dezember 2000 (2000-12-19), Seiten 14720-14725, XP002223508 ISSN: 0027-8424 * Zusammenfassung * * Seite 14722, rechte Spalte, letzter Absatz - Seite 14724, rechte Spalte, Absatz 1 * * Abbildungen 1,2 * ---	11-16,19	
X	KANEKO Y ET AL: "MUSASHI1: AN EVOLUTIONARILY CONSERVED MARKER FOR CNS PROGENITOR CELLS INCLUDING NEURAL STEM CELLS" DEVELOPMENTAL NEUROSCIENCE, S. KARGER, BASEL, CH, Bd. 22, Nr. 1/2, 2000, Seiten 139-153, XP001033925 ISSN: 0378-5866 * Zusammenfassung * * Abbildung 5 * ---	11-16,19	
X	EP 1 354 943 A (NAT INST OF ADVANCED IND SCIEN) 22. Oktober 2003 (2003-10-22) "Monoclonal antibodies, hybridomas, cell isolation method, isolated cells and immunological diagnostic method" * Spalte 2, Zeile 42 - Spalte 3, Zeile 11 * * Spalte 13, Zeile 41 - Spalte 14, Zeile 53 * --- -/-	1-19	

EP 1 529 838 A1

Europäisches
PatentamtEUROPÄISCHER
TEILRECHERCHENBERICHTNummer der Anmeldung
EP 03 02 5506

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.7)
X	GIMONA MARIO ET AL: "Beta-Actin Specific Monoclonal Antibody" CELL MOTILITY AND THE CYTOSKELETON, Bd. 27, Nr. 2, 1994, Seiten 108-116, XP009028901 ISSN: 0886-1544 * das ganze Dokument *	8,9,17, 18	

EP 1 529 838 A1

Europäisches
PatentamtUNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE
ERGÄNZUNGSBLATT CNummer der Anmeldung
EP 03 02 5506**Unvollständig recherchierte Ansprüche:**
6, 16**Grund für die Beschränkung der Recherche (nicht patentfähige Erfindung(en)):**

Artikel 52 (4) EPÜ - Verfahren zur chirurgischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

Weitere Beschränkung der Recherche**Unvollständig recherchierte Ansprüche:**
1-5, 7-15, 17-19**Grund für die Beschränkung der Recherche:**

In den Listen A-E, auf die sich in den Patentansprüchen bezogen wird, sind insgesamt etwa 1000 putative Positiv- und Negativmarker neuraler Vorläuferzellen und neuraler Stammzellen aufgelistet. Diese putativen Marker sind teilweise bereits bekannte Proteine, wie z.B. beta-Aktin oder Interleukin 1 alpha, teilweise aber auch undefinierte, als "ESTs" benannte sogenannte Marker oder partielle mRNA-Sequenzen. Aufgrund der grossen Anzahl der putativen Marker und deren tw. mangelhaften Identifikation ist es unmöglich, eine vollständige Recherche zu erstellen.

EP 1 529 838 A1

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 03 02 5506

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterichtung und erfolgen ohne Gewähr.

07-04-2004

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1354943 A	22-10-2003	EP 1354943 A2 JP 2004002350 A US 2003186335 A1	22-10-2003 08-01-2004 02-10-2003

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.